UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1957 - Thèse n° 2

SUR L'ACÉTYLATION DE LA FONCTION HYDROXYLE

Travail du Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux -
Professeur P. MESNARD - et du Centre National de la Recherche Scientifique.

Thèse pour le Doctorat en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement
le Jeudi 14 Février 1957

par **Michel BERTUCAT**

Pharmacien. - Diplômé de Sérologie et d'Hématologie
Stagiaire du Centre National des Recherches Scientifiques

né le 12 Juillet 1929 à Douai.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. P. MESNARD, Professeur ..... Président
G. BRUS, Doyen de la Faculté des Sciences... } Juges.
J. MASQUELIER, Professeur ..... } Juges.
R. GOLSE, Maître de Conférences Agrégé ..... } Juges.

Editions Universitaires TEX - 7, rue Lagrange - Bordeaux - Tél. 08.49.20

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549623_0024

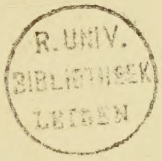
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1956-1957 - Thèse n° 2

SUR L'ACÉTYLATION DE LA FONCTION HYDROXYLE

Travail du Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux - Professeur P. MESNARD - et du Centre National de la Recherche Scientifique.



Thèse pour le Doctorat en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement
le Jeudi 14 Février 1957

par **Michel BERTUCAT**

Pharmacien. - Diplômé de Sérologie et d'Hématologie
Stagiaire du Centre National des Recherches Scientifiques

né le 12 Juillet 1929 à Douai.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. P. MESNARD, Professeur ..... Président
G. BRUS, Doyen de la Faculté des Sciences... } Juges.
J. MASQUELIER, Professeur ..... } Juges.
R. GOLSE, Maitre de Conférences Agrégé ..... } Juges.

Editions Universitaires TEX - 7, rue Lagrange - Bordeaux - Tél. 08.49.20

A MES PARENTS

Témoignage d'affection.

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur R. DELABY

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Pharmacie

dont les travaux en cette matière font autorité
et qui a bien voulu s'intéresser à ce travail.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur R. GOLSE

Maître de Conférences Agrégé
Docteur ès-Sciences
Pharmacien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. MASQUELIER

Professeur de Matière Médicale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux
Docteur ès Sciences

Monsieur le Doyen G. BRUS

Doyen de la Faculté des Sciences de Bordeaux

Qui ont bien voulu nous faire l'honneur
de juger notre travail.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. MESNARD

Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux
Inspecteur Principal des Pharmacies
Docteur ès-Sciences Physiques
Membre Correspondant de l'Académie de Pharmacie
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui nous a permis de mener à bien cette thèse et nous a fait le grand honneur de la présider.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec l'expression de notre reconnaissance, l'assurance de notre profond dévouement.

SUR L'ACETYLATION DE LA FONCTION HYDROXYLE

- INTRODUCTION -

L'acétylation constitue une importante méthode d'investigation dans le domaine des dérivés organiques hydroxylés. Elle permet de déterminer le nombre d'hydroxyles dans une molécule quelconque, soit par l'analyse du dérivé acétylé, soit par le dosage de la quantité de réactif acétylant utilisé dans la réaction. C'est également un moyen de titrage des composés hydroxylés, alcools ou phénols, dans un milieu complexe, les huiles essentielles notamment.

Si les publications sont nombreuses sur cette question, aucune étude systématique n'a encore été entreprise. Ce travail a pour but de faire le point des données actuelles et de permettre aux chimistes de savoir quelles sont les possibilités que leur offrent les méthodes proposées. Nous exposerons ensuite nos propres résultats relatifs à l'acétylation pyridinée qui est la plus utilisée actuellement, et décrirons une méthode personnelle : "l'acétylation phosphorique" dont nous indiquerons les applications possibles, en tenant compte de l'action éventuelle de l'anhydride acétique sur diverses fonctions.

Nous tenons à adresser nos remerciements aux Etablissements :

HOFMANN-LAROCHE

CHIRIS de Grasse

CHAUVET de Seillans

qui ont bien voulu mettre à notre disposition des échantillons d'alcool et d'essences nécessaires à nos travaux.

PREMIERE PARTIE

DONNEES ACTUELLES

Nous envisagerons les agents acétylants et leur emploi en analyse quantitative.

CHAPITRE I

LES AGENTS ACETYLANTS

Trois agents acétylants ont été préconisés : l'acide acétique, le chlorure d'acétyle et l'anhydride acétique. Ils réalisent en fait une réaction d'estérification qui en suit les lois générales. Nous ne nous occuperons pas ici des deux premiers qui ont fait l'objet de nombreux travaux dont on trouvera la liste à l'index bibliographique (1).

L'anhydride acétique est, sans contredit, le plus employé. Il possède une action moins brutale que le chlorure d'acétyle et, avantage appréciable, il se montre beaucoup plus maniable.

La réaction nécessite l'emploi de catalyseur car

l'anhydride acétique seul ne réagit qu'avec un rendement très faible et très lentement.

FRANCHIMONT (24), en 1879, a montré l'action favorable de l'acide sulfurique qui, d'après FERNANDEZ et TORRES (22) permet l'obtention du dérivé acétylé de la morphine cinq fois plus rapidement. D'après LEDERER (37), SCHWALBE (52) et la Firme BAEYER & C° (6), l'acide phosphorique joue un rôle identique. Ils l'ont appliqué à l'acétylation de la cellulose du coton. KRUGER (34) a préconisé l'acide perchlorique. MAQUENNE, en 1887 (41) employa avec succès le chlorure de zinc anhydre pour préparer le dérivé hexaacétylé de l'inositol. LIBERMANN et NÖRMANN (40) ont proposé l'acétate de sodium. Le fluorure de bore a permis à KELLELER et LINDWALL (32) d'acétyler le résorcinol en présence d'éther anhydre à 0°. Après 96 heures, le rendement ne dépasse pas 9 %. L'hydroxyde de sodium a été utilisé par CHATTAWAY (14) pour l'acétylation du phénol à basse température. Le rendement en acétate de phényle atteint 90 %. KNOEVENAGEL (33) a préparé le diacétate du chloropropylène-glycol à partir de l'épichlorhydrine en catalysant la réaction au moyen de perchlorure de fer. Les énols peuvent être acétylés selon le même procédé, d'après SPÄTH et SCHOSSBERGER (53).

La pyridine fut utilisée comme catalyseur de l'acétylation par l'anhydride acétique par VERLEY et BÖLSING (55). BEHREND (8) s'en servit pour la préparation des deux pentaacétates correspondants aux α et β d. glucopyranoses (1-2-3-4-6). HAGENBUCH (27) acétyla de la même manière l'inuline, HARLEY-MASON (28) le tétrahydroxyindigo, BRETSCHNEIDER (11) l'adrénaline racémique.

A la lumière des connaissances actuelles, la pyridine reste de beaucoup le catalyseur le plus actif et le plus courant.

CHAPITRE II

APPLICATIONS QUANTITATIVES DE L'ACETYLATION

LES INDICES D'ACETYLATION -

Parmi les méthodes mettant en jeu l'anhydride acétique, les unes ont pour objet l'isolement du dérivé acétylé et la mesure de l'anhydride acétique fixé. On définit ainsi "l'indice d'hydroxyle": Il n'est autre que l'indice de saponification du dérivé acétylé correspondant à ses fonctions ester acétique. Il est exprimé en milligrammes d'hydroxyde de potassium par gramme de dérivé acétylé.

C'est la définition donnée par LEWKOWITSCH et adoptée officiellement par le Congrès de Chimie de ROME de 1907 (16).

Une autre méthode, mettant à profit l'action favorisante de la pyridine sur l'acétylation, consiste à titrer, après hydrolyse, l'anhydride acétique n'ayant pas réagi. Elle permet de mesurer "l'indice d'acétylation pyridinée" qui représente le nombre de milligrammes d'acide acétique fixé par un gramme de composé hydroxylé.

Cette définition, due à E. ANDRE (3) doit être seule retenue actuellement. Il semble d'ailleurs souhaitable que tous les chimistes s'y conforment pour permettre une comparaison facile entre tous les résultats obtenus.

Nous allons envisager rapidement ces deux groupes de méthodes :

A/ Méthodes par saponification du dérivé acétylé :

La détermination de l'indice d'hydroxyle peut être réalisée avec ou sans catalyseur :

1°- Méthodes sans catalyseur :

BENEDIKT et ULZER (9) remarquèrent en 1887 que les acides gras hydroxylés fixent quantitativement l'anhydride acétique. Leur technique consiste à en faire agir un excès à l'ébullition sur le corps à doser, puis à traiter le mélange (l'ébullition étant régularisée par un courant de CO_2) par de l'eau,dans le but d'hydrolyser l'anhydride qui n'a pas réagi. Le dérivé acétylé est lavé, dissous dans l'éther et, après évaporation du solvant, saponifié. LEWKOWITZCH (39) propose, en 1890, une légère variante de cette méthode :
Pour éviter la dissolution dans l'éther du dérivé acétylé, on l'isole par filtration, on le lave soigneusement à l'eau bouillante jusqu'à élimination totale de toute trace d'acide acétique libre, puis on le saponifie. On tient compte de l'indice de saponification du corps gras et de son indice d'acidité pour effectuer les corrections nécessaires.

LEWKOWITSCH (39) en 1897, publia une nouvelle méthode par entraînement à la vapeur. Le produit de saponification du dérivé acétylé est traité par l'acide sulfurique qui libère les acides. L'acide acétique est entraîné par un courant de vapeur d'eau privé de CO_2 et dosé.

En 1907, le Congrès International de Chimie de ROME adopta une synthèse de ces différentes méthodes :
Le dérivé acétylé est traité par l'eau bouillante (LEWKOWITSCH). Sa solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium calciné. Le solvant est distillé (BENEDIKT). On saponifie, on déplace les acides gras par un

excès connu d'acide sulfurique (LEWKOWITSCH), mais eu lieu d'entraîner par la vapeur d'eau, on traite simplement le résidu par l'eau. On filtre et on lave jusqu'à réaction neutre des eaux de lavage. On titre l'acide acétique passé en solution (en tenant compte de l'acide sulfurique initialement ajouté).

Par la suite, NORMANN et E. ANDRE proposèrent de réduire la durée des opérations en éliminant l'anhydride acétique en excès sans l'hydrolyser. Le dérivé acétylé obtenu ainsi directement est saponifié.

a/ Méthode de NORMANN (45) : L'excès d'anhydride acétique est entraîné par un courant de gaz inerte à la température du bain-marie. Les dernières traces sont éliminées par une solution alcaline, ce qui a pour conséquence fâcheuse une hydrolyse partielle du dérivé lui-même, ainsi que de certains glycérides fragiles.

b/ Méthode de E. ANDRE (3) : Le mélange réactionnel est distillé en présence de m-xylène. Une réaction de contrôle est effectuée par addition aux dernières fractions du distillat d'eau alcaline et de phtaléine. On ne doit pas observer de décoloration au bout d'une heure. CESAIRE (13) a appliqué cette technique à l'acide phloionique.

2°- Méthodes avec catalyseur :

Les catalyseurs à signaler sont : l'acétate et sodium et, surtout, la pyridine.

a/ Acétate de sodium : La PHARMACOPEE FRANCAISE (15) a officialisé une méthode de détermination de l'indice d'hydroxyle voisine de la méthode de LEWKOWITSCH avec filtration, mais en présence d'acétate de sodium.

Ce même catalyseur a été repris par BOULEZ (10) qui utilise comme solvant le m-xylène ou l'essence térébenthine. Après 9 heures d'ébullition, l'excès d'anhydride est hydrolysé. La solution xylénique desséchée sur du sulfate de sodium anhydre est saponifiée. En opérant en solution très diluée, BOULEZ est parvenu à acétyler quelques alcools tertiaires tels que le linalol.

b/ Pyridine : OTT (46), pour acétyler les alcools tertiaires, fait réagir l'anhydride acétique en présence de pyridine pendant 5 heures au réfrigérant à reflux. Après isolement du dérivé acétylé, il opère une saponification.

En réalité, la pyridine présente surtout un intérêt pour l'acétylation des alcools primaires et secondaires et relève du second groupe de méthodes *.

B/ Méthodes par dosage de l'excès d'anhydride acétique :
Détermination de l'indice d'acétylation pyridinée.

VERLEY et BÖLSING (55) en 1901, s'inspirant des travaux d'EINHORN et HOLLANDT (21), qui utilisaient la pyridine comme catalyseur, essayèrent de simplifier les techniques précédentes et de les transformer en méthodes directes. L'acétylation pyridinée était née. Il faudra attendre presque trente ans pour qu'elle se généralise en France sous l'impulsion de DELABY et Coll. (CHARONNAT, SABETAY, BREUGNOT (18-19)). Cette technique fut largement utilisée depuis lors par les chimistes avec de nombreuses variantes.
L'étude de l'acétylation pyridinée fait l'objet de la 2ème partie de ce travail.

* Nous signalons également la méthode de GLICHITCH (26) mettant en jeu l'anhydride acétoformique (étudié par BEHAL(7)) que l'on forme extemporanément par mélange d'anhydride acétique et d'acide formique. Mais il s'agit d'une formylation plutôt que d'une acétylation.

DEUXIEME PARTIE

L'ACETYLATION PYRIDINEE

Avant de décrire les techniques proposées pour l'acétylation pyridinée et ses applications quantitatives, il est bon de discuter le rôle de la pyridine.

CHAPITRE I

ROLE DE LA PYRIDINE

La pyridine joue un triple rôle. Elle sert de solvant, favorise l'acétylation des alcools primaires et secondaires et l'hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique.

1°- Solvant :

La pyridine est un excellent solvant. La plupart des corps y sont miscibles ou solubles et, ainsi, le mélange corps à doser-réactif est parfaitement homogène. De plus, étant neutre à la phtaléine, elle ne gêne pas un dosage alcalimétrique. Ce rôle est de beaucoup le moins important.

2°- Action sur l'acétylation :

Les alcools peuvent, suivant leurs classes, subir deux sortes de coupure :

a/ RO/H pour les alcools primaires;

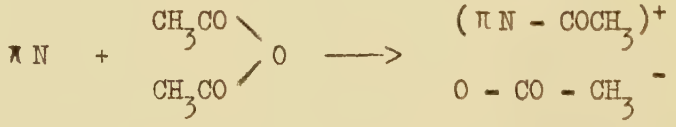
b/ R/OH pour les alcools tertiaires.

Dans le premier cas, l'oxygène de RO emporte le doublet de liaison en donnant $RO^{(-)}$ et $H^{(+)}$.

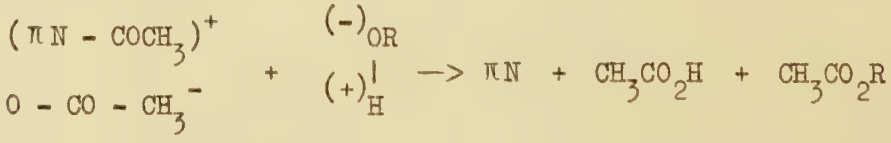
Dans le second cas, l'oxygène emporte le doublet qui l'unissait à R et donne $R^{(+)}$ et $HO^{(-)}$.

Les alcools secondaires occupent une place intermédiaire.

L'expérience montre que la pyridine favorise nettement la coupure RO/H, donc l'acétylation des alcools primaires et aussi des alcools secondaires. On peut admettre que l'anhydride acétique se comporte comme un acétate d'acétyle donnant avec la pyridine un acétate d'acétylpyridinium.



Celui-ci réagirait avec le corps hydroxylé en mettant en liberté de l'acide acétique.



Ce mécanisme impose donc la coupure RO/H, ce que la pratique confirme.

La pyridine semble jouer un rôle catalytique comme l'a d'ailleurs montré LEMAN (38). Nous avons nous-même vérifié qu'un

réactif ne contenant qu'un dixième de pyridine joue encore son rôle acétylant. Pour conserver le même volume, nous l'avons remplacé par du dioxanne, qui n'intervient pas dans la réaction.

3°- Action sur l'hydrolyse de l'anhydride acétique :

L'anhydride acétique, mis en présence d'eau en quantité convenable, ne s'hydrolyse que lentement. La présence de pyridine favorise considérablement la vitesse de cette hydrolyse que LEMAN (38) a étudiée en détail. Lors des dosages, on peut considérer que l'excès d'anhydride acétique est entièrement transformé en acide en 2 à 3 minutes. On peut penser que c'est encore l'acétate d'acétylpyridinium qui intervient :

$$\begin{matrix}(\pi N - COCH_3)^+ \\ O - CO - CH_3^-\end{matrix} \quad + \quad \begin{matrix}OH \\ | \\ H\end{matrix} \quad \longrightarrow \quad \pi N \quad + \quad 2\ CH_3CO_2H$$

C'est là aussi une action nettement catalytique puisque, comme NAVES et ARDIZIO (44), nous avons pu obtenir les mêmes résultats en opérant avec un réactif ne contenant qu'une partie de pyridine pour dix d'anhydride acétique.

N.B. : Le remplacement de la pyridine par la quinoléine ne nous paraît pas indiqué car ce corps est loin de posséder un pouvoir catalytique comparable; de plus, le virage de l'indicateur lors du titrage est beaucoup plus difficilement appréciable.

CHAPITRE II

PRINCIPALES TECHNIQUES DE L'ACETYLATION PYRIDINEE

A/ Méthode de VERLEY-BÖLSING -

La première méthode fut, nous l'avons vu, celle de VERLEY et BÖLSING (55). Ces auteurs emploient un réactif, composé de 120 g d'anhydride acétique pour 820 g de pyridine, dont on met en contact par prélèvement à la pipette, 25 ml avec 1 à 3 g de corps hydroxylé. Le tout est porté au bain-marie bouillant durant 15 minutes. L'excès d'anhydride acétique est hydrolysé par 25 ml d'eau chaude et le titrage est effectué par la soude 0,5 N. Un témoin est préparé dans les mêmes conditions une fois pour toutes.

B/ Méthode de la Pharmacopée Française -

Les CODEX de 1937 et 1949 (15), en plus de la méthode décrite plus haut, en prévoient une autre inspirée par les travaux de DELABY, SABETAY, Mlle BREUGNOT (18-19).

Le réactif est composé pour un tiers d'anhydride acétique et pour deux tiers de pyridine en volume. 2, 5 ou 10 ml sont utilisés pour une prise d'essai de corps hydroxylé de 1 à 3 g, le prélèvement étant fait à la pipette. La réaction s'effectue au bain-marie bouillant durant 30 à 90 minutes. Un témoin est titré au cours de chaque essai dans les mêmes conditions. On hydrolyse l'excès d'anhydride acétique par 50 ml d'eau (à chaud, pendant 15 minutes). On titre par la soude 0,5 N.

Calcul de l'indice : $\frac{60\ t\ (N - n)}{P}$

P : Poids de la prise

t : Titre de la solution alcaline

N : OHNa en ml exigé par le témoin

n : OHNa en ml exigé par le corps examiné

Si le corps hydroxylé présente un indice d'acidité (I.A.), la formule devient : $\frac{60\ t\ (N - n)}{P} + \frac{I.A.\ x\ 60,1}{56,11}$

C/ Méthode de l'A.F.N.O.R. (2) -

Cette méthode, officielle depuis peu, est inspirée directement des travaux de NAVES (44).

0,5 g d'alcool sontadditionnés de 0,6 ml du mélange de 100 parties en masse d'anhydride acétique et de 10 parties en masse de pyridine dans une ampoule. On scelle à la lampe et on détermine la masse de réactif ajouté par pesée. Les ampoules sont chauffées pendant 15 minutes dans du xylène bouillant. On refroidit et, après broyage de l'ampoule dans un bécher, on ajoute 50 ml d'eau. On titre par la soude 0,5 N. Un essai à blanc est effectué dans les mêmes conditions.

Expression des résultats :

soit N le nombre de ml de solution alcaline représentant la différence entre l'essai sur la substance à titrer et l'essai témoin (rapporté par le calcul à la masse du réactif acétylant utilisé dans le premier). Le pourcentage en alcool de masse moléculaire M pour une prise d'essai de m g est donné par l'expression : $\frac{M\ X\ n}{20\ X\ m}$

N.B. : La pyridine est séchée sur P_2O_5, puis distillée. On utilise la fraction passant au-dessus de 115°. L'anhydride acétique est aussi distillé; on utilise la fraction passant au-dessus de 135°.

CHAPITRE III

DISCUSSION DES TECHNIQUES - METHODE PERSONNELLE

Comme l'a exposé NAVES (44), les techniques diffèrent entre elles par :

a/ la proportion d'anhydride acétique et de pyridine;

b / le mode de prélèvement du réactif;

c/ la température et la durée de la réaction;

d/ les conditions d'hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique.

1°- Proportion d'anhydride acétique et de pyridine :

WEST, HOAGLAND et CURTISS (56) reprennent à peu près la formule du réactif de VERLEY et BÖLSING, c'est-à-dire 180 g d'anhydride acétique pour 820 de pyridine. MARKES, MORELL (42), OTT (46) utilisent une partie d'anhydride pour trois de pyridine; PETERSON (47) WEST, DELABY, SABETAY (19) une pour deux; LEMAN (38) une pour deux ou une pour une; NAVES (44) une pour 0,3 seulement.

Malgré la diversité des opinions, tous les auteurs sont d'accord sur la présence obligatoire d'un grand excès d'anhydride acétique par rapport à la quantité de fonctions hydroxylées à acétyler. LEMAN (38) étudiant l'influence de la concentration en anhydride acétique sur l'acétylation du glucose, a remarqué que, s'il faut 90 minutes à 100° avec le réactif au tiers, 15 minutes suffisent avec le mélange à parties égales de ses deux composants.

On utilise généralement 5 ml de réactif; on devra établir en conséquence le poids de la prise d'essai du produit à acétyler, choix

qui revêt donc une grosse importance. On peut cependant objecter avec NAVES que si le réactif comporte un tiers d'anhydride acétique, il faudra plus de 60 ml de NaOH 0,5 N pour en neutraliser 5 ml. Les burettes étant le plus souvent de 25 ml, le pourcentage des erreurs de lecture augmente sensiblement. Grâce aux burettes automatiques, on peut actuellement le diminuer. Seul un réactif comportant un quart d'anhydride acétique nécessite une quantité de NaOH 0,5 N inférieure à 50 ml. L'excès de pyridine ne gêne d'ailleurs pas l'acétylation.

2°- Prélèvement du réactif :

LEMAN (38), puis NAVES (44) sont partisans de la méthode gravimétrique pour la mesure du réactif, arguant les erreurs possibles par prélèvement à la pipette. Nous nous sommes toujours servi d'une pipette à extrémité longue et fine et à bout rodé. Nous n'avons jamais observé une erreur supérieure à 1/10 de ml au cours de nos différents essais. Les calculs entraînés par la différence de poids du réactif entre le témoin et l'essai dans la méthode gravimétrique donnent eux-mêmes une erreur du même ordre. Aussi, l'emploi de la pipette ne nous semble pas contre-indiqué.

3°- Température et durée de la réaction :

RADCLIFFE et CHADDERTON (50) en 1926, utilisant la méthode de VERLEY et BÖLSING, opèrent à la température du laboratoire. Mais, par la suite, la plupart des auteurs (DELABY, SABETAY, LEMAN, CODEX) optèrent pour le bain-marie bouillant. NAVES effectue la réaction en tube scellé plongé dans le xylène bouillant. Enfin, FREED et WINE (25) préfèrent porter le mélange à l'ébullition.

La durée de la réaction n'est guère définie.

NAVES (44) opère en 15 minutes. Le CODEX admet , comme DELABY (19) et LEMAN (38) qu'un temps de 30 minutes à 1 heure 30 est nécessaire pour obtenir une acétylation complète.

Dans un travail sur le dosage des alcools dans l'essence de menthe officinale, DUQUENOIS et Mme MOLE-PFLETSCHINGER (20) ont remarqué que l'acétylation pyridinée n'est pas complète au bout d'une heure, comme l'indique le CODEX (15). On observe des déficits de 5 à 6 % du total exprimé en menthol. Le déficit proviendrait de la non-acétylation d'isomères du l-menthol : isomenthol, néomenthol. Pour ces auteurs, une durée d'acétylation de trois heures serait nécessaire à la température du bain-marie bouillant. Nos expériences sur l'essence de menthe ont entièrement confirmé ces remarques pertinentes.

4°- Hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique :

D'après les premiers travaux sur l'acétylation, l'anhydride acétique en excès doit être hydrolysé à la température du bain-marie bouillant.

DELABY et Mlle BREUGNOT (18), en 1934, opèrent à froid et ramènent pour cela le mélange réactionner à la température ordinaire. LEMAN, puis NAVES (38,44) entre 1940 et 1947, montrent que l'hydrolyse à chaud entraîne celle des esters formés. Il s'ensuit naturellement des résultats déficitaires. C'est pourquoi actuellement tous les auteurs sont d'accord pour opérer à froid. Il y aurait lieu de modifier dans ce sens la rédaction du Codex..

A la lumière des observations précédentes, nous avons adopté la technique suivante (43).

Nous préparons un réactif comportant un quart d'anhydride acétique en volume pour trois-quarts de pyridine. 5 ml de réactif, prélevés à la

pipette, genre pipette de DUCLAUX, sont ajoutés à une prise d'essai de produit hydroxylé dont le poids dépend du poids moléculaire (0,2 à 0,4 g) dans une fiole d'ERLENMEYER bouchant à l'émeri. On agite; après un certain temps de contact à la température du laboratoire, on hydrolyse l'excès d'anhydride acétique par 50 ml d'eau. On titre par NaOH 0,5 N.

Un essai témoin est effectué dans les mêmes conditions. Le temps de contact est déduit des courbes d'acétylation des différents alcools.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS DE L'ACETYLATION PYRIDINEE

De nombreuses applications de l'acétylation pyridinée ont été étudiées.

Dans la série des oses, LEMAN (38) a montré que le saccharose et le lactose sont totalement acétylables; le glucose et le galactose le sont dans la proportion de 90 %; l'amidon et la cellulose ne sont pas touchés. PETERSON, HELBERG et CHRISTENSEN (47) ont étudié l'acétylation des oses et des hétérosides en adaptant l'acétylation pyridinée à la micro-analyse.

Mlle BREUGNOT (12) a mesuré l'acétylation de l'huile de noix vomique.

DELABY et Mlle BREUGNOT (18) ont acétylé quantita-

tivement le santalol des essences de santal.

Mais un des buts principaux de l'acétylation pyridinée reste le dosage des alcools primaires et secondaires et la différenciation éventuelle des trois classes, d'après la mesure du temps nécessaire à la réaction.

Pour DELABY et SABETAY (19) les alcools primaires, les phénols, les amines primaires sont complètement acétylés au bain-marie bouillant en 30 minutes à 1 heure. Les alcools secondaires ne le sont pas complètement au bout d'une heure, les alcools tertiaires et les aldéhydes ne le sont presque pas. NAVES (44) estime qu'avec son réactif (1 partie d'anhydride acétique pour 0,3 de pyridine), les alcools primaires sont totalement acétylés au bout de 15 minutes, les alcools secondaires le sont dans la proportion de 60 à 70 %, les alcools tertiaires dans la proportion de 10 à 27 %. Le dosage n'est valable qu'en l'absence d'aldéhydes qui, dans ces conditions, s'acétylent irrégulièrement, mais notablement.

RECHERCHES PERSONNELLES -

Nous avons repris l'acétylation des alcools et avons ensuite étudié celle des phénols, moins connue (43).

- I - ALCOOLS :

Nous avons mis en expérience différents alcools appartenant aux trois classes. Nous distinguerons le cas des alcools purs et celui des mélanges.

1° - Alcools purs :

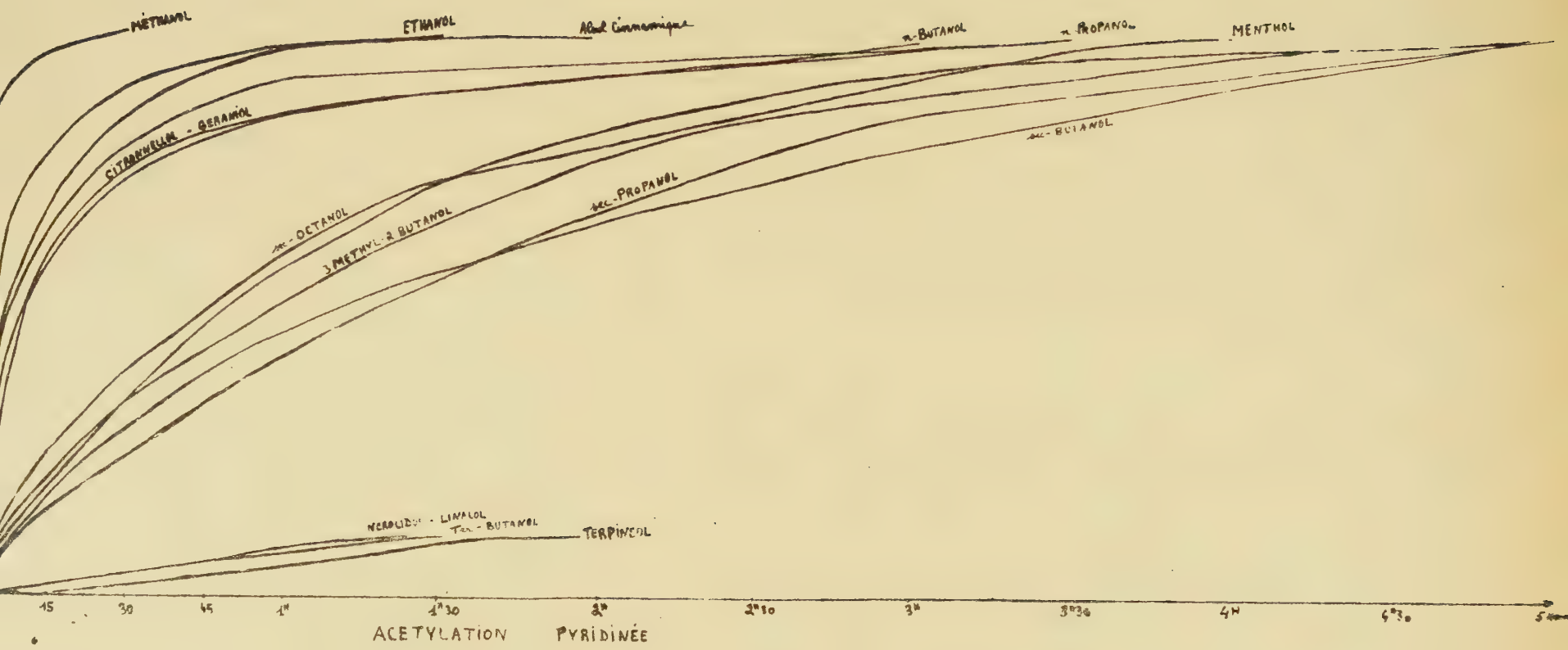
L'acétylation des alcools est progressive et il est possible de construire les courbes d'acétylation. Les tableaux 1, 2 et 3

ACETYLATION PYRIDINEE à FROID

ALCOOLS en % d'acétylation	Indice théorique	5'	15'	30'	45'	1 h	1 h30	2 h	2 h30	3 h	3 h30	4 h	4 h30	5 h
METHANOL	1875	83,5	95,8	100,1										
ETHANOL	1304	42	68	85,1	93,2	97,3	100,1							
PROPANOL	1000	41,7	64	79,4	87,7	92	93,4	95,6	97	98,2	100,2			
sec-PROPANOL	1000	5,9	14,9	24	34,5	42,3	57,2	68,5	78,6	86,8	90,2	94	97,6	100,3
n-BUTANOL	810	31,8	58,8	74	81	85,6	89,8	92,6	96	99,7				
sec-BUTANOL	810	6,5	17,5	29,5	39,3	47	57,8	66,5	74	80	86	91,8	96,4	99,8
ter-BUTANOL	810	0	1,9	4	5,6	8,7	10,7							
ISOBUTANOL	810	38,4	70	83,3	91,8	95	97,1	98,4	99,3	100,1				
n-PENTANOL	681	46,8	75	91	95,4	96,9	97,3	98,8	99,9					
3-sec-PENTANOL	681	8,6	19	32,5	42,3	51,1	66,6	78	84,9	89,2	92,9	96,3	98,6	100,1
3-Méthyl-2 BUTANOL	681	9	20,8	34	43,3	52,3	67,2	78,6	85,3	89,9	93,1	96,6	99	100,1
ter-PENTANOL	681	0	2	4,1	5,8	8,8	10,9	11,2						
sec-OCTANOL	461	10,4	25,3	39,2	49,8	62,2	74,8	83,7	90	94,3	96,6	97,8	99	100,3
Alcool CINNAMIQUE	447	52,8	77,9	90,3	94,8	97,5	99,6	100,2						
MENTHOL	384	7,1	18,9	34,5	48,1	58,5	74,4	80,4	86,8	92,7	98,5	100,2		
GERANIOL	389	25,5	60	75,3	81,7	85,7	89,9	93	95,3	98,3	100			
CITRONNELLOL	384	27,8	60,1	75,8	82	85,9	90	93,1	95,6	98,5	100,2			
TERPINE	631	0	0	1,4	2,7	3,8								
TERPINEOL	389	0	0	1,6	3	5,6	9,1	11						
LINALOL	389	0	1,7	3,8	5	8,6	9,9							
NEROLIDOL	270	0	1,8	4	5,6	8,8	10,1							

Alcool	Indice théorique	Indice trouvé	
		à froid	à chaud (1)
METHANOL	1.875	1.878	1.820
ETHANOL	1.304	1.309	1.280
n-PROPANOL	1.000	1.004	
ISOPROPANOL	1.000	1.006	
n-BUTANOL	810	808	
sec-BUTANOL	810	809	
tert.BUTANOL	810	86	150
n-PENTANOL	681	679	
PENTANOL-3	681	682	
METHYL-3-BUTANOL-2	681	683	
sec-OCTANOL	461	465	
tert. PENTANOL	681	72	
ALCOOL CINNAMIQUE	447	450	
ALCOOL LAURIQUE	322	319	
ALCOOL OLEIQUE	264		267
ALCOOL CETYLIQUE	247		249
GERANIOL	389	389	
CITRONELLOL	384	386	
LINALOL	389	49	92,5
ALCOOL ANISIQUE	434	433	
BORNEOL (ISO)	389	388	

(1) L'absence de chiffres dans la colonne "à chaud" signifie que l'indice est le même à froid et à chaud.


MÉTHANOL
ETHANOL
Alcool Cinnamique
n-BUTANOL
n-PROPANOL
MENTHOL
CITRONNELLOL - GERANIOL
sec-OCTANOL
3 METHYL-2 BUTANOL
sec-PROPANOL
sec-BUTANOL
NEROLIDOL - LINALOL
Ter-BUTANOL
TERPINEOL
15
30
45
1h
1h30
2h
2h30
3h
3h30
4h
4h30
5h
ACETYLATION PYRIDINÉE

rendent compte de nos résultats qui appellent les commentaires suivants :

a/ Alcools primaires :

1- de C_1 à C_4 :

L'acétylation peut être totale à la température ordinaire. Le méthanol demande 45 minutes, l'éthanol 1 heure 30, le propanol 3 heures environ. Au bain-marie bouillant, nous avons obtenu des résultats déficitaires. Il semble qu'une légère décomposition de l'acétate formé en soit la cause, comme l'a montré NAVES.

2- de C_4 à C_{12} :

Ces alcools réagissent à froid comme à chaud, mais avec une vitesse différente. Signalons que le n-butanol laissé un certain temps dans un flacon incomplètement rempli, ne s'acétyle plus quantitativement. Son comportement singulier avait été déjà remarqué par VERLEY (55).

3- de C_{14} à C_{20} :

Par suite de leur insolubilité dans le réactif à froid, il faut nécessairement pratiquer à chaud l'acétylation de ces alcools qui, d'ailleurs, s'estérifient totalement.

Dans tous les cas, la vitesse d'acétylation augmente avec la température, même lorsque les titrages ne correspondent pas à une réaction totale.

b/ Alcools secondaires :

L'allure de la réaction est la même que celle des alcools primaires, mais la vitesse est moindre. Le sec-propanol, le sec-

butanol, le sec-octanol sont acétylés totalement en 5 heures à froid. A chaud, on note des résultats légèrement déficitaires. Ici aussi, l'élévation de température provoque un accroissement de la vitesse de réaction.

c/ Alcools tertiaires :

Les alcools tertiaires ne réagissent que très lentement à froid. Au bout de 5 heures, l'acétylation ne dépasse pas 10 % environ. A 100°, elle est voisine de 20 % au maximum.

2°- Mélanges d'alcools :

Nous avons étudié différents mélanges dont nous avons mesuré les indices :

ALCOOLS		15 minutes	30 minutes	60 minutes
n-Propanol		640	794	920
Mélanges : n-Propanol sec-Octanol	10 % Octanol	578	749	827
	25 % "	405	577	638
	50 % "	297	453	548
	75 % "	169	277	344
	90 % "	134	196	298
sec-Octanol		119	181	287

Ainsi, l'allure de l'acétylation d'un mélange d'alcools de classe différente est celle de l'alcool le plus abondant, bien que l'on note une certaine influence de l'autre alcool. La vitesse, initialement voisine de celle du n-propanol, tend à se rapprocher de celle du sec-octanol au fur et à mesure de l'augmentation de ce dernier.

D'après l'ensemble des résultats que nous venons d'exposer et d'après les courbes d'acétylation, on voit que le dosage d'une seule classe d'alcool est impossible dans un mélange. Les alcools secondaires sont acétylés à plus de 50 % lorsque les alcools primaires le sont totalement, les alcools tertiaires ont réagi lorsque les alcools secondaires sont estérifiés. Le dosage de la somme (alcools primaires - alcools secondaires) est, de même, impossible pour la même raison, en présence d'alcools tertiaires. Les résultats sont donc erronés par excès.
Seule est possible une différenciation de la classe d'un alcool pur par l'allure caractéristique de la courbe.

- II - PHENOLS :

L'acétylation des phénols a été beaucoup moins étudiée que celle des alcools. VERLEY et BÖLSING (55) en ont acétylé quelques-uns avec d'excellents résultats en opérant au bain-marie bouillant. DELABY et SABETAY (19) estiment qu'il faut maintenir le réactif acétylant en contact avec le phénol pendant 30 minutes à 1 heure dans les mêmes conditions.

Nous avons constaté que, contrairement à celle des alcools, l'acétylation des phénols est immédiate et totale, ce qui interdit

l'établissement de courbes d'acétylation.

Nous avons essayé l'acétylation pendant :

1 heure (a/ au bain-marie bouillant
30 minutes)
5 minutes (b/ à la température du laboratoire

Nos résultats sont identiques, quel que soit le temps de contact. A chaud, les résultats sont parfois très légèrement déficitaires.

PHENOL	Indice théorique	Indice trouvé	Pourcentage d'acétylation
Naphtol	416	410	98,5 %
Naphtol	416	410	98,5 "
Gaïacol	483	479	99,1 "
Pyrocatechol	1.090	1.050	94,4 "
Résorcinol a)	1.090	1.080	99,0 "
Résorcinol b)	1.090	980	89,9 "
Hydroquinone	1.090	1.085	99,5 "
Pyrogallol	1.428	1.426	99,9 "
Phloroglucinol	1.232	1.210	98,2 "
p-Hydroxydiphényl	352	353	100,1 "
Thymol	400	390	97,5 "
Carvacrol	400	390	97,5 "
Naphtoresorcinol	750	718	95,7 "

Les échantillons de pyrocatéchol, de résorcinol (b) et de naphtorésorcinol avaient un point de fusion anormal, ce qui correspond à l'altération trouvée lors de l'acétylation.

	Résorcinol B/	Pyrocatéchol
Point de fusion		
théorique	110°	104°
trouvé	104°	99°

L'acétylation pyridinée peut rendre de grands services dans le cas des phénols,pour mesurer le degré d'altération ainsi que pour déterminer le nombre de fonctions hydroxyles dans une molécule. Nous avons eu l'occasion d'effectuer l'acétylation d'un dérivé hydroxylé que nous avait remis M. BABIN. La rapidité de l'acétylation nous a permis de le considérer comme un phénol et, d'après l'indice, comme un penta-phénol.

Il n'est pas surprenant que les phénols s'acétylent de la sorte, puisqu'ils subissent, encore plus facilement que les alcools primaires, la coupure -O/H. L'extrême mobilité de l'hydrogène hydroxylique explique l'action rapide et totale de l'anhydride acétique.

- Applications pharmaceutiques :

L'acétylation pyridinée est applicable à l'essai quantitatif, non prévu au Codex, du gaiacol, du β naphtol, du résorcinol, ainsi qu'à celui du thymol officinal, beaucoup plus rapide par cette méthode que par précipitation à l'état de diiodothymol, comme le préconise le Codex.

-----oOo-----

TROISIEME PARTIE

L'ACETYLATION PHOSPHORIQUE

L'acétylation pyridinée présente le grave inconvénient de n'être pas applicable au dosage des alcools tertiaires. OTT (46) cependant est parvenu à l'adapter à leur cas (voir page 20), mais sa technique est longue et exige de nombreuses manipulations. Il existe certes des moyens d'acétyler les alcools tertiaires, ceux de FIORE (23) au chlorure d'acétyle, de BOULEZ (10) à l'anhydride acétoformique (mais il s'agit là d'une formylation). Nous avons recherché une technique simple, se rapprochant dans son exécution de l'acétylation pyridinée, et avons songé dans ce but à remplacer la pyridine par l'acide phosphorique.

Il y a longtemps, en effet, qu'a été signalée son action favorisante sur l'acétylation de la cellulose et des phénols, notamment par LANDSBERG (35), LEDERER (37), BAEYER (6), SCHWALBE (52). SABETAY l'a appliquée en 1934 (51) aux alcools primaires et secondaires et en a tiré une méthode "d'acétylation accélérée" qu'il considère comme inapplicable au linalol au point de vue quantitatif. NAVES (44) en 1944 constate que le cinéol réagit avec l'anhydride acétique en présence d'acide phosphorique.

Ce sont ISOGULJANZ et SMOLJANINOVA (31) qui, en 1933, ont signalé les premiers l'action de cet acide sur l'acétylation d'un alcool tertiaire, le linalol, qu'ils isolent de l'essence de coriandre. Le rendement en acétate de linalyle est de l'ordre de 90 à 95 %.

Partant de ces données, nous avons essayé de déterminer une méthode facile ne nécessitant qu'un minimum de temps. Nous l'app l'appelons : "Acétylation phosphorique".

Nous discuterons successivement le rôle de l'acide phosphorique, la détermination de l'indice d'acétylation phosphorique, les applications de la méthode aux alcools et aux phénols et la comparaison des résultats avec ceux fournis par l'acétylation pyridinée.

CHAPITRE I

ROLE DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

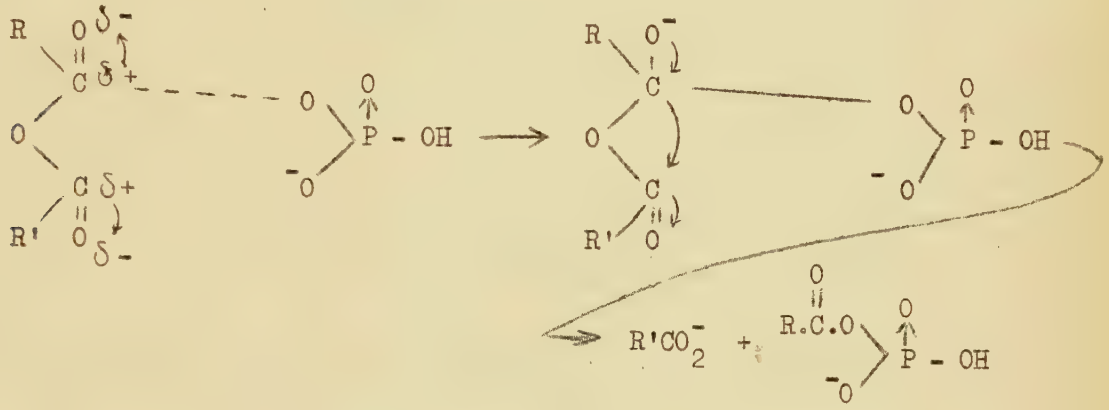
Nous nous sommes demandé si d'autres acides peuvent jouer le même rôle que l'acide phosphorique.

Différents auteurs ont signalé l'influence similaire de l'acide sulfurique; d'après KRUGER (34) l'acide perchlorique se comporterait de même. Mais nos expériences nous ont montré que ces réactifs sont inutilisables en analyse quantitative par suite de leur action déshydratante et polymérisante. Le milieu réactionnel se colore en brun plus ou moins foncé sous leur action, surtout marquée pour l'acide perchlorique.

Nous avons essayé l'acide borique et l'acide formique; leur rôle est nul.

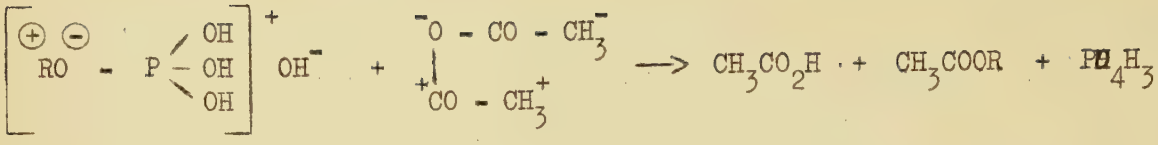
Comment expliquer alors le rôle de l'acide phosphorique ?

L'apparition d'un louche lorsqu'on le mélange avec l'anhydride acétique semble indiquer la formation d'un composé nouveau, probablement l'acide acétylphosphorique. STILLICH (54) admettait d'ailleurs que l'acide sulfurique donnait un acide acétylsulfurique CH_3COSO_4H qui agirait ensuite sur l'alcool. Récemment, AVISON (5) a montré l'existence d'acides acylphosphoriques qui prendraient naissance d'après le mécanisme suivant :



Nous référant aux travaux de LEBER (36) nous admettrons que l'acide acétylphosphorique est susceptible d'être polarisé au niveau de la liaison $O \leftarrow P$ qui peut fixer des particules positives sur l'oxygène négatif, les particules négatives étant retenues au voisinage du phosphore positif par attraction électrostatique. La particule positive peut être R^+ ou H^+, la particule négative RO^- ou HO^-.

L'anhydride acétique réagirait alors sur le composé ainsi formé, très instable.



En somme, l'acide phosphorique rendrait possible la coupure de la molécule d'alcool en se combinant à elle, quelle que soit sa classe. La pyridine, nous le savons, ne réagit pas avec l'alcool. Le mécanisme est donc différent.

CHAPITRE II

DETERMINATION DE L'INDICE D'ACETYLATION PHOSPHORIQUE

Les travaux d'ISOGULJANZ et SMOLJANINOVA (31) appartiennent au domaine industriel.

En analyse quantitative, la seule technique étudiée est celle de SABETAY (51), reprise par NAVES en 1944 (44), dite "acétylation accélérée", voisine de notre acétylation phosphorique, mais qui n'était pas destinée aux alcools tertiaires.

- Technique de SABETAY -

On fait réagir 7 à 10 ml d'huile essentielle sur 14 à 20 ml d'anhydride acétique en présence d'1 ml 5 d'un catalyseur composé de 10 g de PO_4H_3 pour 90 g d'anhydride acétique. Après 15 minutes de contact,

on fait agir une solution de saumure et de l'eau. On isole le dérivé acétylé et on le saponifie.

Nous avons voulu éviter la saponification finale en dosant l'excès d'anhydride acétique directement.

- Recherches personnelles -

1°- Formule du réactif acétylant :

L'acide phosphorique intervenant en très faible proportion, le réactif doit comporter un solvant répondant à une triple condition :

a/ être miscible au mélange anhydride acétique - acide phosphorique;

b/ être miscible à l'eau puisque l'excès d'anhydride acétique est soumis à l'hydrolyse;

c/ dissoudre les substances à acétyler.

Notre choix s'est porté sur le dioxanne.

Pour établir une formule quantitative, nous avons effectué nos essais sur des alcools appartenant aux trois classes. Le seul point délicat est de fixer la quantité d'acide phosphorique. Nous sommes parti de 10 ml d'anhydride acétique et de 20 ml de dioxanne. Nous avons mis en expérience des quantités croissantes d'acide phosphorique à 80 %, soit à 55° Beaumé, variant entre VI et XX gouttes. L'optimum est de XV gouttes. Au-dessous, l'acétylation est incomplète, au-dessus, le milieu étant trop acide, certains alcools sont déshydratés et polymérisés.

La formule du réactif est donc la suivante :

Acide phosphorique à 80 %	XV gouttes
Anhydride acétique	10 ml
Dioxanne	20 ml

Il nous faut signaler que l'ordre dans lequel on mélange les composants n'est pas indifférent. Pour obtenir un liquide limpide, il faut obligatoirement introduire successivement :

a/ l'acide phosphorique,

b/ l'anhydride acétique,

c/ le dioxanne.

Le mélange des deux premiers s'accompagne d'un léger dégagement de chaleur et provoque un trouble disparaissant par simple agitation. Si l'on dilue au contraire le dioxanne avec l'un des deux autres composants avant d'ajouter le second, il apparaît un louche d'allure colloïdale stable qui rend le réactif impropre à des déterminations quantitatives.

2°- Hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique :

Comme l'acétylation pyridinée, l'acétylation phosphorique nécessite l'intervention d'un large excès d'anhydride acétique par rapport à la quantité de substance à acétyler. Il faut donc procèder à son hydrolyse en fin de réaction. Or, nous savons que LEMAN (38) a montré la difficulté de cette opération sans addition de pyridine. De plus, nous avons constaté un fait inattendu au cours du titrage de l'acide acétique libéré en l'absence de pyridine. Utilisant une solution d'hydroxyde de sodium 0,5 N et une solution alcoolique de phénol-phtaléine à 1 %, le dosage se poursuit normalement jusqu'au moment où l'on approche de la neutralité. Lorsqu'il ne reste plus à verser que 4 ou 5 dixièmes de ml de liqueur alcaline, il n'apparaît plus de coloration rouge au point de chute de la goutte et l'indicateur ne vire franchement qu'avec un excès de 5 ou 6 ml.

Nous avions au préalable mesuré le volume de soude nécessaire pour neutraliser l'acide acétique libéré par l'hydrolyse, en

présence de pyridine, d'une quantité d'anhydride acétique identique à celle mise en oeuvre dans notre premier dosage. Si, par exemple , l'anhydride acétique contenu dans 5 ml de réactif nécessite après hydrolyse en milieu pyridiné 60 ml de liqueur alcaline, en milieu phosphorique le virage n'est perceptible qu'avec 61 ml. Cette anomalie ne se produit pas si :

a / pour une quantité donnée de phénolphtaléine, on diminue celle d'anhydride,

b/ pour une quantité donnée d'anhydride, on ajoute un excès de phtaléine.

Anhydride acétique en ml	Solution phénolphtaléine à 1 %	Dosage
1,33	V gouttes	anormal
0,50	V gouttes	normal
1,33	2 ml	normal

Tout se passe en définitive comme si la phénolphtaléine entrait sous la forme d'un complexe, instable en milieu suffisamment acide ou alcalin, auquel cas elle serait libérée et réagirait normalement, mais stable au voisinage de la neutralité, ce qui a pour conséquence de masquer sa réactivité en milieu peu alcalin. Pour obvier à cet inconvénient nous ajoutons un excès de pyridine une minute avant l'hydrolyse. Dans ces conditions, celle-ci se fait normalement et le titrage ne présente aucune difficulté.

3°- Technique du dosage :

Nous avons adopté le mode opératoire suivant :

Dans une fiole d'Erlenmeyer sèche, à une prise d'essai de substance

variant de 0,250 g à 0,5 g (en fonction du poids moléculaire pour les alcools purs), on ajoute 5 ml de réactif acétylant. On bouche, on agite. Après un contact suffisant à la température du laboratoire, on ajoute 15 ml de pyridine. On laisse au repos 1 à 2 minutes. On verse alors 50 ml d'eau distillée. On agite, on attend environ 5 minutes et on effectue ensuite le titrage au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,5 N. Par différence avec un témoin, on obtient le nombre de millilitres de NaOH correspondant à l'anhydride acétique utilisé, ce qui permet de calculer un indice d'acétylation phosphorique dont la définition est la même que celle de l'indice d'acétylation pyridinée. Il représente le nombre de milligrammes d'acide acétique nécessaire pour estérifier les fonctions hydroxyles contenues dans un gramme de substance.

- Remarques -

a/ Le temps de contact entre le réactif et le corps hydroxylé est de 24 heures. Ce temps, qui nous a semblé le plus satisfaisant, a été déduit de l'étude des courbes d'acétylation des trois classes d'alcools.

b/ Sauf pour les corps gras tels que l'huile de ricin, le bain-marie bouillant est à déconseiller car il provoque une coloration gênante du milieu. Le virage de l'indicateur est difficilement perceptible. C'est pourquoi nous opérons à la température ordinaire.

c/ Le calcul de l'indice d'acétylation phosphorique étant le même qu'en milieu pyridiné, il faut tenir compte, ici aussi, de l'indice d'acidité de la substance à doser.

CHAPITRE III

ACETYLATION PHOSPHORIQUE DES ALCOOLS

L'acétylation est, ici aussi, progressive, et nous avons pu construire les courbes. Nos résultats sont consignés dans les tableaux 4 et 5 (pages suivantes).

a/ Alcools primaires :

Quelle que soit le condensation en carbone de l'alcool étudié, l'acétylation est totale au bout de 6 heures environ.

b/ Alcools secondaires :

Les alcools secondaires se comportent ici comme les alcools primaires.

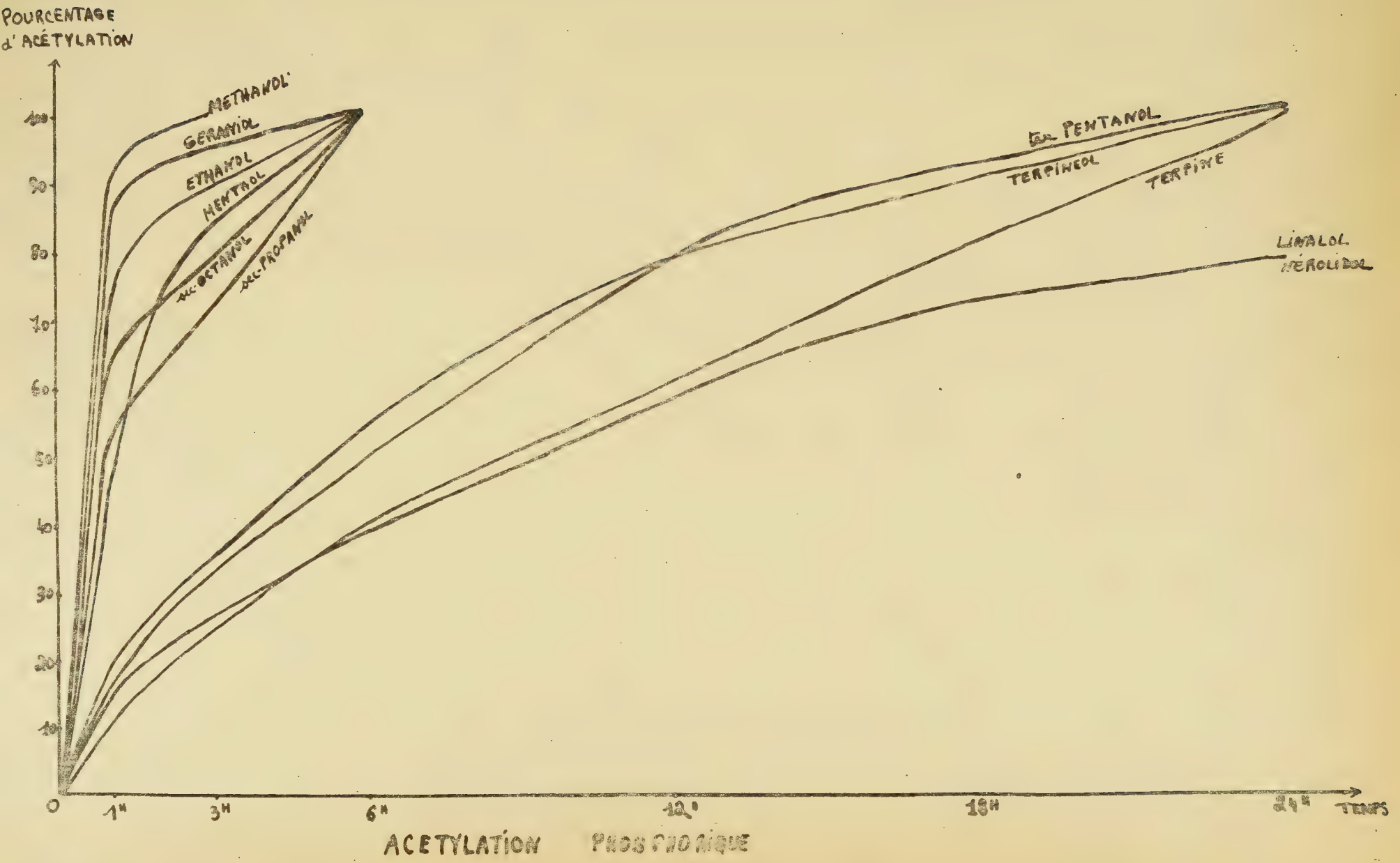
c/ Alcools tertiaires :

Les alcools tertiaires réagissent plus lentement que les alcools primaires et secondaires, mais, comme eux, ils réagissent totalement. La terpine bialcool tertiaire, très peu acétylable en milieu pyridiné (5 % au maximum) est ici totalement estérifiée. Deux alcools cependant font exception : le linalol et le nérolidol. Ils ne s'acétylent qu'à 75 % environ, même après un contact de 48 heures avec le réactif. On observe une coloration brun foncé de ce mélange après quelques heures, ce qui semble indiquer une déshydratation suivie d'une polymérisation. Peut-être est-ce dû à la formation d'un carbure diéthylénique conjugué, le linalol et le nérolidol possédant la même configuration en ce qui concerne

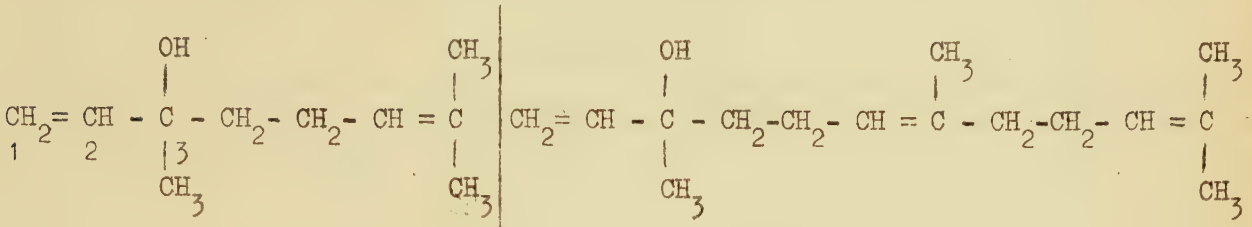
TABLEAU IV

ACETYLATION PHOSPHORIQUE à Froid (%)

	Indice théorique	1 h	3 h	6 h	12 h	18 h	24 h
METHANOL	1875	87,3	100				
ETHANOL	1304	72,1	88,4	100,1			
n-PROPANOL	1000	82,4	91,1	99,9			
sec-PROPANOL	1000	51,1	70,8	100,2			
ter-BUTANOL	810	15,8	32,5	50,2	75,8	92,1	100,2
ter-PENTANOL	681	16,1	32,9	50,6	79,9	92	100
sec-OCTANOL	461	63,1	78	99,1	100,3		
Alcool CINNAMIQUE	447	78	88,2	95,3	100,3		
MENTHOL	384	44,2	83,1	100,1			
GERANIOL	389	86,3	94,8	100,2			
CITRONNELLOL	384	87,2	95	100,1			
TERPINEOL	389	18,7	35,1	54,7	78,8	89,9	99,9
TERPINE	631	11,2	24,3	39,6	61	81,1	99,8
LINALOL	389	14,6	23,8	39,2	58,5	72,8	77,2
NEROLIDOL	270	15,3	24,2	39,6	59	73,1	77,7
BORNEOL(ISo)	384			99,9			


POURCENTAGE
d'ACÉTYLATION
METHANOL
GERANIOL
ETHANOL
MENTHOL
n-BUTANOL
n-PROPANOL
n-PENTANOL
TERPINEOL
TERPINE
LINALOL
NÉROLIDOL
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1H
3H
6H
12H
18H
24H
TEMPS
ACETYLATION PHOSPHORIQUE

la place de l'une des doubles liaisons et celle de la fonction alcool-tertiaire.



LINALOL | NEROLIDOL

Dans aucun cas, nous n'avons noté une acétylation complète en 15 minutes, comme dans la méthode de SABETAY (51).

CHAPITRE IV

ACETYLATION PHOSPHORIQUE DES PHENOLS

Pour appliquer aux phénols l'acétylation phosphorique, nous avons dû avoir recours à un mode opératoire particulier. En effet, l'addition de pyridine en fin de réaction pour favoriser l'hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique nous ramène à l'acétylation pyridinée. Les résultats sont donc sans valeur.

Voici le processus que nous avons adopté :
Nous nous sommes, au préalable, assuré que l'anhydride acétique est hydrolysé à froid par un excès d'hydroxyde de sodium 0,5 N qu'il est facile de titrer par retour.

Pour mesurer le degré d'acétylation, on ajoute 50 ml

d'eau au mélange réactionnel, puis la liqueur alcaline comme tout à l'heure, jusqu'à ce que la phénolphtaléine ne se colore plus en rouge au point de chute. On en verse alors un excès de 5 ml, puis on titre avec l'acide sulfurique 0,5 N. Si l'on a utilisé N ml d'hydroxyde de sodium dans un premier temps, n ml d'acide sulfurique (N + 5) - n correspond à l'hydroxyde consommé par l'acide acétique.

Pour tous les phénols mis en expérience, la réaction commence lentement pour atteindre son maximum au bout d'une heure environ, mais l'acétylation ne dépasse pas 50 %. Rappelons qu'en milieu pyridiné, l'acétylation est rapide et totale.

Il est possible que le dérivé d'addition formé avec l'acide phosphorique soit plus stable que celui que donnent les alcools par suite de la formation d'un phénate de tétrahydroxyphosphonium : $(C_6H_5O)^-(P(OH)_4)^+$ comparable au phénate de tétraphénoxyphosphonium signalé ANSCHÜTZ (4) $(C_6H_5O)^-(P(OC_6H_5)_4)^+$.

PHENOLS	Indice théorique	Indice trouvé	Pourcentage d'acétylation
Gaïacol	483	302	62,3
Résorcinol	1090	520	47,7
Hydroquinone	1090	580	53,2
Pyrocatéchol	1090	498	45,6
Pyrogallol	1428	420	29,4
Phloroglucinol (2 H_2O)	1139	348	30,5
α Naphtol	416	252	60,5
β Naphtol	416	253	60,6
Parahydroxydiphényl	352	258	73

Au point de vue pratique, l'indice d'acétylation phosphorique tel que nous l'avons décrit rendra compte de la quasi-totalité des phénols pouvant accompagner les alcools, puisque la pyridine intervient en fin de réaction.

CHAPITRE V

COMPARAISON des RESULTATS OBTENUS par les DEUX METHODES

A - ALCOOLS -

En milieu pyridiné, les alcools primaires sont acétylés totalement en trois heures environ, les secondaires en 5 heures, alors que les tertiaires ne réagissent au bout de ce temps que dans une proportion voisine de 10 %.

En milieu phosphorique, tous les alcools, y compris les tertiaires, sont totalement acétylés avec naturellement une vitesse différente pour chaque classe.

a/ Les alcools primaires réagissent plus lentement en milieu phosphorique, le taux d'acétylation d'une heure correspondant à peu près à celui de quinze minutes en milieu pyridiné.

b/ Les alcools secondaires se comportent comme les alcools primaires et, par conséquent, d'une manière différente de celle de l'acétylation pyridinée.

c/ Les alcools tertiaires réagissent un peu plus lentement que les précédents, mais beaucoup plus rapidement qu'en présence de pyridine. La courbe de leur acétylation rappelle celle des alcools secondaires en milieu pyridiné.

B - PHENOLS -

Les phénols réagissent aussi bien en milieu pyridiné qu'en milieu phosphorique, dans les conditions expérimentales où nous opérons. Dans un mélange contenant des alcools et des phénols, ces derniers ne gêneront pas le titrage des premiers, mais, par contre, ils ne pourront être eux-mêmes, ni caractérisés, ni dosés.

Mélanges en volume	Indices d'acétylation	
	Pyridinée	Phosphorique
Citronnellol 90 % ter-pentanol 10 %	306	360
Citronnellol 75 % ter-pentanol 25 %	269	391
Citronnellol 50 % ter-pentanol 50 %	239	456
Citronnellol 90 % Linalol 10 %	295	315
Citronnellol 75 % Linalol 25 %	246	285
Citronnellol 50 % Linalol 50 %	157	252
Citronnellol 50 % sec-octanol 25 % linalol 25 %	257	325
Citronnellol 25 % sec-octanol 25 % Linalol 50 %	195	300

QUATRIEME PARTIE

APPLICATIONS DES ACETYLATIONS PYRIDINEE & PHOSPHORIQUE

Les acétylations pyridinée et phosphorique sont applicables à la diagnose et au dosage :

a/ des alcools purs,

b/ des mélanges d'alcools,

c/ des alcools dans les composés naturels fournis par le règne végétal, notamment les huiles et les essences. Dans ce cas, une différence entre les deux indices d'acétylation pourrait "a priori" être interprétée comme la preuve de l'existence d'alcools tertiaires. Si l'on peut l'admettre dans le cas des huiles, il faut, par contre, considérer que certains composants non hydroxylés des essences peuvent réagir avec l'anhydride acétique. C'est pourquoi il nous paraît nécessaire de leur consacrer un chapitre.

.../...

CHAPITRE I

ALCOOLS

1 - Alcools purs :

a/ Diagnose : Le taux d'acétylation d'un alcool inconnu en présence de pyridine, puis d'acide phosphorique, permettra de savoir s'il s'agit d'un alcool tertiaire.

b/ Dosage : L'acétylation phosphorique permettra le dosage de n'importe quel alcool, sauf celui du linalol et du nérolidol, pour lesquels la diagnose seule est possible.

2 - Mélanges d'alcools :

a/ Diagnose : La présence d'un alcool tertiaire est facilement reconnaissable dans un mélange grâce à l'acétylation phosphorique par comparaison avec l'acétylation pyridinée. La différence entre les deux indices est d'autant plus forte que la quantité d'alcool tertiaire est plus élevée.

b/ Dosage : Du point de vue quantitatif, cette différence ne correspond pas exactement aux hydroxyles tertiaires, puisque nous en ignorons le pourcentage exact d'acétylation en milieu pyridiné. S'il s'agit d'autre part de linalol et de nérolidol, nous devons tenir compte de leur acétylation phosphorique incomplète (75 % environ).

Nous ne pourrons donc prétendre à un titrage exact, l'erreur étant de l'ordre, suivant les cas, de 10 à 25 % par défaut. Elle sera due soit à l'acétylation pyridinée seule, soit aux deux acétylations.

CHAPITRE II

ACTION DES MELANGES : ANHYDRIDE ACETIQUE - PYRIDINE & ANHYDRIDE ACETIQUE - ACIDE PHOSPHORIQUE SUR DIFFERENTES FONCTIONS

DELABY, SABETAY (19) et Mlle BREUGNOT (18) ont signalé l'action possible de l'anhydride acétique sur la fonction éthylénique par la méthode de LEWKOWITSCH. DELABY et Mlle BREUGNOT (18) ont toujours trouvé pour les essences de santal un indice d'hydroxyle supérieur à celui que laisse prévoir leur teneur en santalol. La méthode à la pyridine supprime cet inconvénient.

D'autre part, la fonction aldéhyde est capable, elle aussi, de donner un dérivé acétylé (48).

NAVES (44), nous l'avons vu, signale l'acétylation de la fonction athéroxyde.

Nous avons considéré à nouveau le comportement de différentes fonctions en milieux pyridiné et phosphorique, et nous avons mesuré les indices de quelques corps gras et de quelques essences en vue d'en tirer les conclusions utiles sur leur qualité.

DERIVES NON HYDROXYLES -

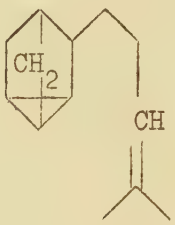
Les fonctions non hydroxylées, susceptibles d'être rencontrées lors des dosages, particulièrement ceux des huiles essentielles, ont retenu notre attention. Ce sont : les fonctions éthylénique, acétylénique, aldéhydique, étheroxyde et cétonique.

I - Fonction éthylénique -

Nous avons soumis à l'acétylation pyridinée et phosphorique les carbures suivants : terpinolène, limonène, pentène-2, trans-stilbène :

Limonène

Terpinolène



Santalène

$CH_3 - CH = CH - CH_2 - CH_3$

Pentène - 2

Voici nos résultats :

Carbures	Indice d'acétylation pyridinée	phosphorique
Terpinolène	0 à 6	136
Limonène	0 à 6	66
Amylène	0 à 16	118
Trans-Stilbène	0	0

En milieu pyridiné, les doubles liaisons peuvent être considérées comme inactives. Par contre, elles réagissent en milieu phosphorique et peuvent donc perturber le dosage des hydroxyles, plus ou moins intensément suivant les carbures. Il ne semble pas qu'il y ait proportionnalité entre les quantités d'anhydride fixées et le nombre des doubles liaisons.

Nous remarquons que le terpinolène et le santalène, qui

sont assez réactifs, possèdent tous les deux le groupement isopropylidène $\diagdown C = C \langle^{CH_3}_{CH_3}$. L'interprétation demanderait des recherches plus poussées.

D'autre part, il ne semble pas que la réactivité de la double liaison se superpose à celle de l'hydroxyle; les alcools éthyléniques étudiés, en particulier le géraniol, le citronnellol, l'alcool cinnamique, ne possèdent pas un indice supérieur à la théorie. On peut considérer qu'il en est de même pour le linalol et le nérolidol et admettre que les hydroxyles seuls sont responsables des indices.

2 - Fonction acétylénique -

Notre étude s'est bornée au phénylacétylène qui est absolument inactif dans les deux cas.

3 - Fonction aldéhyde -

La condensation de l'anhydride acétique avec les aldéhydes conduit à des diacétates d'alcoylidènes (48).

$$R - C \langle^{O}_{H} + O \langle^{CO - CH_3}_{CO - CH_3} = R - CH \langle^{OCOCH_3}_{OCOCH_3}$$

Nous avons obtenu les indices suivants :

ALDEHYDES	Indices d'acétylation Pyridinée	phosphorique
CITRAL	30	136
CITRONNELLAL	66	162
CINNAMIQUE	6	234
HEPTYLIQUE	60	68
UNDECYLENIQUE	78	176
BUTYLIQUE	28	84

Bien que nettement supérieur en présence d'acide phosphorique, l'acétylation de la fonction aldéhyde est appréciable même en présence de pyridine.

4 - Fonction éthéroxyde -

Nous avons repris les expériences de NAVES (44) et avons trouvé, pour l'eucalyptol :

Indice pyridiné : 0

Indice phosphorique : 20 à 24

Seule est possible l'acétylation phosphorique, et encore est-elle très faible.

5 - Fonction cétone -

La fonction cétone est très peu réactive dans les deux cas. Lors de nos expériences, nous avons obtenu les résultats suivants :

CETONES	Acétylations	
	Pyridinée	phosphorique
DIETHYLCETONE	0	0
PROPRIOPHENONE	0	0
METHYLETHYLCETONE	24	32
METHYLISOPROPYL-ACETOPHENONE	8	12
PHENYLACETONE	12	12

NAVES (44) signale que certaines cétones peuvent s'acétyler, mais toujours très faiblement. C'est en particulier le cas des

menthones de l'essence de menthe. Nos résultats sont en accord avec ses conclusions. Vu leur très faible réactivité, les cétones peuvent être considérées comme peu gênantes au cours des acétylations.

CHAPITRE III

HUILES ET ESSENCES

A - HUILES -

L'acétylation phosphorique d'une huile doit être effectuée au bain-marie bouillant pendant 5 heures, faute de quoi les résultats sont déficitaires. Rappelons que l'acétylation pyridinée exige également la température du bain-marie bouillant pendant 1 heure 30. Nous avons mis en expérience les huiles de ricin, d'arachide, d'olive, de croton, ainsi que celle de Thevetia Neriifolia.

Cette dernière provient des graines d'un arbrisseau appartenant à la Famille des Apocynacées, que l'on trouve dans les régions chaudes d'Afrique Equatoriale et d'Amérique, surtout connu pour l'hétéroside cardiotonique qu'il fournit à la thérapeutique : le thévétoside. Avec QUILICHINI (49), nous avons constaté que le corps gras également présent dans les graines (il constitue environ 50 % du poids des amandes) se présente sous la forme d'une huile peu colorée, susceptible peut-être d'être utilisée dans un but pharmaceutique ou alimentaire du fait de son absence de toxicité.

Cette huile a été extraite par l'éther de pétrole ou le trichloro-éthylène. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Huile jaune pâle, sans odeur et de saveur agréable.

a/ Indice de réfraction à 20°5 1,4656

b/ Densité à 21° 0,912

c/ Indice de VALENTA . . . . . 74°

d/ Indice de CRISMER . . . . . 64°

Au point de vue chimique, nous en avons déterminé les principaux indices, en particulier les indices d'acétylation pyridinée et phosphorique.

a/ Indice de saponification 188

b/ Indice d'iode 77

c/ Indice d'acétylation pyridinée . . . . . 10 à 12

d/ Indice d'acétylatinn phosphorique . . . . . 14 à 16

e/ Acidité à l'extraction (en acide oléique) . . . 1,15 %

Voici les indices d'acétylation fournis par les huiles étudiées :

HUILES	Indices d'acétylation pyridinée	phosphorique
RICIN	189	185
OLIVE	4,8	5,2
ARACHIDE	5,1	6,4
CROTON	40	38
THEVETIA	10 à 12	14 à 16

Les résultats consignés dans ce tableau montrent l'identité des deux indices, donc l'absence de glycérides d'alcools tertiaires. Seule l'huile de Thevetia possède un indice un peu plus élevé en milieu phosphorique, mais la faible différence ne permet pas de conclure formellement à leur présence.

B - ESSENCES -

La composition des essences est généralement fort complexe; les dérivés hydroxylés sont souvent accompagnés de dérivés éthyléniques et d'aldéhydes qui peuvent même en être les composants principaux.

La Pharmacopée (15) prévoit la mesure de l'indice d'acétylation pyridinée des essences de bergamote, de menthe, de rose, exprimée en linalol pour la première, en menthol pour la seconde, en géraniol pour la dernière.

Nous avons étudié les essences de : bergamote, élémi, géranium, menthe, rose, santal et citron.

Rappelons leur composition (26 bis) :

Bergamote	Acétate de linalyle (37 %, linalol et limonène en petites quantités.
Citron	Limonène (90 %), citral (5 %), citronnellol.
Elemi	Phellandrène
Géranium	Géraniol, citronnellal, citronnellol.
Menthe	l-menthol (70 % dont 41) 50 % libre), l-menthone (10 %).
Rose	Géraniol et citronnellol (75 %).
Santal	Santalol, santalènes en très faible quantité.

L'acétylation pyridinée a été effectuée à froid et à chaud pendant des temps variables, l'acétylation phosphorique à froid seulement car les mélanges sont colorés à chaud.

L'indice d'acétylation phosphorique des essences de menthe, rose, élémi, géranium, est vraisemblablement dû en partie aux carbures terpéniques qu'elles contiennent; celui de l'essence de santal résulte de l'action concomitante du santalol et du santalène.

Pour l'essence de citron, le citral doit être tenu pour responsable de la différence entre les deux indices.

Quant à l'essence de bergamote, alors que le Codex (15) exige une teneur de 19 à 30 % d'alcools libres exprimés en linalol, les indices que nous avons mesurés nous font admettre au contraire l'absence de tout alcool libre. Remarquons par ailleurs à ce sujet que la méthode d'acétylation préconisée est l'acétylation pyridinée, inapplicable en réalité au linalol (voir tableau page 54).

Si l'indice d'acétylation phosphorique n'est pas forcément en relation avec la proportion des hydroxyles d'une essence, il n'en constitue pas moins un nouveau critère qui, concuremment avec l'indice d'acétylation pyridinée, permettra d'en apprécier la qualité et d'en confirmer la nature. C'est ainsi que les essences de rose et de géranium sont nettement différenciées par les indices d'acétylation.

-----oOo-----

ESSENCES	N_D^{20}	INDICE d'ACETYLATION PYRIDINEE			Codex	INDICE d'ACETYLATION PHOSPHORIQUE
		2 h à chaud	3 h à chaud	à froid		
CITRON						
Echantillon n° 1	1,4720	6		6		62
n° 2	1,4741	6				62
n° 3	1,4740	6				62
ROSE						
(Maroc) n° 1	1,4614	283		283	200	316
(de Mai) n° 2		14		12		33
(Maroc) n° 3	1,4635	271		269		294
n° 4	1,4981	272		271		292
MENTHE					153	
n° 1	1,4619	132	154	156	à	166
n° 2	1,4628	147	164	167	184	183
n° 3	1,4589	144	162	163		174
GERANIUM						
n° 1	1,4689	148		157		218
n° 2	1,4671	153		158		228
n° 3	1,4641	156		160		210
n° 4	1,4675	152		154		212
BERGAMOTTE						
n° 1	1,4649	0		0	76	0
n° 2	1,4649	0		0		0
n° 3	1,4642	0		0		0
SANTAL	1,5063	220		226		248
ELEMI	1,4782	0 à 6		0 à 6		66

CONCLUSIONS

Nous proposons une nouvelle méthode d'acétylation par l'anhydride acétique en présence d'acide phosphorique; elle permet de mesurer l'indice d'acétylation phosphorique et est capable de pallier les inconvénients de l'acétylation pyridinée. Elle s'applique en effet à tous les alcools, y compris les alcools tertiaires.

Son étude nous a conduit à reprendre systématiquement celle de l'acétylation pyridinée et nous avons mis en évidence les points suivants :

1°- Pour la détermination de l'indice d'acétylation pyridinée, l'hydrolyse de l'excès d'anhydride acétique doit être réalisée obligatoirement à froid; le temps d'acétylation a été précisé.

2°- L'acétylation pyridinée permet le dosage des alcools primaires et secondaires, les alcools tertiaires s'acétylant très peu. S'il s'agit d'alcools isolés, la diagnose de la classe est possible, il suffit de construire les courbes représentatives de la réaction. Dans un mélange d'alcools primaires et secondaires, la présence des deux alcools n'est décelable que si l'un d'eux est dans la proportion de 20 % au moins. Dans le cas contraire, l'allure de la courbe reste inchangée.

3°- Un dosage exact des alcools primaires et secondaires en présence d'alcools tertiaires ne peut être envisagé par suite du chevauchement des temps d'acétylation.

4°- En milieu phosphorique, tous les alcools sont acétylés, quel que soit la classe. La vitesse est identique pour les alcools primaires et secondaires que l'on peut différencier des alcools tertiaires pour lesquels l'acétylation est plus lente.

5°- La différence entre les indices d'acétylation pyridinée et phosphorique permet de vérifier la présence ou l'absence d'alcools tertiaires dans un mélange d'alcools. Au point de vue quantitatif, on ne peut prétendre qu'à un dosage approximatif.

6°- Nous avons précisé l'action de l'anhydride acétique en présence de pyridine et d'acide phosphorique sur différentes fonctions; les éthyléniques, les aldéhydes sont les plus réactifs.

7°- L'acétylation phosphorique, concurremment avec l'acétylation pyridinée, est applicable à tous les composés hydroxylés et en particulier aux mélanges naturels tels que les huiles et les essences. Ces dernières toutefois renferment souvent des composés éthyléniques ou aldéhydiques qui gênent l'interprétation des dosages. Cependant, même dans les cas où elle ne permet pas de déterminer la nature et la proportion des hydroxyles, l'acétylation phosphorique apporte une constante nouvelle dont l'importance n'est pas négligeable. Elle mériterait peut-être son inscription au Codex.

8°- Les phénols sont rapidement et totalement acétylables en présence de pyridine. Le Codex pourrait prévoir l'indice d'acétylation pyridinée pour les phénols officinaux. En milieu phosphorique, bien que leur réactivité soit de beaucoup la même, les phénols sont cependant titrés totalement dans les conditions expérimentales exigées par la mesure de notre indice d'acétylation.

B I B L I O G R A P H I E

1- MESNARD — Conférence 3ème symposium analyse fonctionnelle, Paris 13-14 Décembre 1954. Voir aussi Mises au point de Chimie analytique, 4ème série de J.A. GAUTIER, Masson éd.

2- A.F.N.O.R. — E.P., n° 85, Avril 1954.

3- ANDRE E. — B.S.C. 1921, 29, 745; 1925, 37, 335.

4- AÑSCHUTZ — A. 1927, 454, 71; 1936, 525, 297.

5- AVISON — J. Chem. Soc. 1956, 732.

6- BAYER et Cie — D.R.P. 107508 (Frdl., 1901, 5, 156).

7- BEHAL — Ann. Chim., 1900, 20, 419.

8- BEHREND et ROTH — Ann. 1904, 331, 359. Ann. 1907, 353, 106.

9- BENEDIKT et ULZER - Monat. f. Chem. 1887, 8, 41.

10- BOULEZ — B.S.C. 1907, 1, 117; 1924, 35, 419. Schimmel's Ber., 190, 28. Proceedings of the seventh Intern. Congress of applied Chem., London, 27 Mai -2 Juin 1909.

11- BRETSCHNEIDER, SITZBER - Akad. Wiss. Wien. Math. Naturw. Klasse, 1946, 355.

12- BREUGNOT (Melle) — Th. Doc. Univ. Pharm. Paris, 1934.

13- DESAIRE — B.S.C. 1949, 705.

14- CHATTAWAY — J.A.M. Chem. Soc. London, 1931, 2495.

15- CODEX medicamentarius Callicus, 1937, T. I, 435; 1949, 1049.

16- ATTI del VI Congresso Intern. Chim. Applic. Roma, 1907, 7, 488.

17- CURTISS — voir n° 56.

18- DELABY, BREUGNOT (Melle) - B.S.C. Pharm. 1932, 32, 354; 1935, 42, 385.

19- DELABY et SABETAY - B.S.C. 1935, 1716.

20- DUQUENOIS et MOLE-PFLETSCHINGER - La Parfumerie moderne. 1954, n° 38, 11.

21- EINHORN et HOLLANDT - Lieb. Ann., 1898, 301, 95.

22- FERNANDEZ et TORRES - Ann. Soc. Esp. Fis. Quim. 1923, 21; 22.

23- FIORE, GIVAUDANIAN - Déc. 1937, 5.

24- FRANCHIMONT C.R. 1879, 89, 711.

25- FREED et WYNNE Ind. England. Chem. Anal. Ed. 1936, 8, 278.

26- GLICHITCH B.S.C. 1923, 33, 1284.

26 bis - GOLSE Précis de matière médicale, Doin éd. Paris, 1955.

27- HAGENBUCH Hel. Chim. Acta; 1932, 15, 617.

28- HARLEY-MASSON J.Am. Chem. Soc. London 1948, 1244.

29- HELDBERG voir n° 47.

30- HOAGLAND voir n° 56

31- ISOGULJANZ et SMOLJANINOVA - Riechstoffind. 1933, 8, 194.

32- KELLELER et LINDWALL - J. Am. Soc. 1948, 70, 428.

33- KNOEVENAGEL Ann. 1913, 402, 134.

34- KRÜGER et TSCHIRCH - Ber., 1931, 64, 1974.

35- LANDSBERG D.R.P. 316500 du 3/12/1901.

36- LEBER Thèse doct. Sc. Chim. Henève, 1952.

37- LEDERER D.R.P. 124 408 (Frdl., 1904, 6, 1119).

38- LEMAN B.S.C. 1942, 702; 1944, 354; 1945, 908; 1947, 193, 514, 758; Ann. Chim. 1938, 391, 417.

39- LEWKOWITSCH J. Chem. Soc., 1890, 9, 660; 1897, 16, 503.

40- LIEBERMANN et HÖRRMANN - BER, 1878, 11, 1619.

41- MAQUENNE Ann. Chim. 1887, 121.

42- MARKES et MORELL Ann. 1931, 56, 428.

43- MESNARD et BERTUCAT - B.S.C. 1955, 319; Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1955, 94, 148; 1956, 23; 1956, 106; XV° Congrés Intern. de Chim. pure et appliquée. Lisbonne, 9-16 Sept. 1956; Résumé des Communications, p. 275; Comm. Soc. Ch. France, Bx. 20 Novembre 1956.

44- NAVES Helv. Chim. Acta, 1944, 1626; 1947, 796, 1613.

NAVES et ARDIZIO Ann. Pharm. Fr. 1954, 357, 471.

45- NORMANN et SCHILDKNECHT, - Fettchem. Umschau, 1933, 40, 194.

46- OTT Helv. Chim. Acta, 1954, 786.

47- PETERSON, HEDBERG et CHRISTENSEN - Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 1943, 15, 72, 225.

47- PETERSON et WEST J. Biol. Chem. 1927, 74, 379.

48- PREVOST Leçons de Chimie organique, 1953, 817, Sedes,Paris.

49- QUILICHINI et BERTUCAT - Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1956, 61.

50- RADCLIFFE et CHADDERTON - Perfumery RECORD, 1926, 26, 260.

51- SABETAY C.R., 1934, 390, 1419.

52- SCHWALBE Z. Angew. Chem. 1910, 23, 233.

53- SPÄTH et SCHOSSBERGER - BER. 1911, 44, 991.

54- STILLICH Ber., 1903, 36, 3116; 1905, 38, 1241.

55- VERLEY et BÖLSING - Ber. 1901, 34, 3354;
VERLEY B.S.C. 1928, 43, 1287.

56- WEST, HOAGLAND et CURTISS - J. Biol. Chem. 1934, 104, 627.

---oOo---

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION page 13

1ère PARTIE - DONNEES ACTUELLES 15
Chapitre I - Les agents acétylants 15
Chapitre II - Applications quantitatives de l'acétylation 17

2ème PARTIE - L'ACETYLATION PYRIDINEE 21
Chapitre I - Rôle de la pyridine 21
Chapitre II - Principales techniques de l'acétylation pyridinée 24
Chapitre III - Discussion des techniques - Méthode personnelle 26
Chapitre IV - Applications de l'acétylation pyridinée 29

3ème PARTIE - L'ACETYLATION PHOSPHORIQUE 43
Chapitre I - Rôle de l'acide phosphorique 44
Chapitre II - Détermination de l'indice d'acétylation phosphorique 46
Chapitre III - Acétylation phosphorique des alcools 51
Chapitre IV - Acétylation phosphorique des phénols 57
Chapitre V - Comparaison des résultats obtenus par les 2 méthodes 59

4ème PARTIE - APPLICATIONS DES ACETYLATIONS PYRIDINEES ET PHOSPHORIQUES 61
Chapitre I - Alcools 62
Chapitre II - Action des mélanges sur différentes fonctions 63
Chapitre III - Huiles et essences 67

CONCLUSIONS 73

BIBLIOGRAPHIE 75

Tableau 1 - Acétylation pyridinée à froid 31
2 - Indices d'acétylation pyridinée 33
3 - Graphique d'acétylation pyridinée 35
4 - Acétylation phosphorique à froid 53
5 - Graphique d'acétylation phosphorique 55
6 - Acétylation des essences 71

Deuxième Thèse

PROPOSITION DONNEE PAR LA FACULTE

QUELQUES SYNTHESES DANS LA SERIE DES ALKYLBENZENES

---§---

Vu.
Le Doyen :

R. SIGALAS

Vu, bon à imprimer.
Le Président de Thèse :

P. MESNARD

Vu, permis d'imprimer
Bordeaux, le 4 février 1957

Le Recteur de l'Académie

E. DELAGE